Aus der Universitäts-Frauenklinik Berlin
Direktor: Geheimer Medizinalrat Prof. Dr. Stoeckel

Zur Frage der perniziosaartigen Graviditäts-Anämie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

MANFRED SCHMIDTCHEN

aus Bernsdorf, Schles.

Tag der Promotion: 4. Dezember 1940

Buchdruckerei Franz Linke, Berlin NW 7, Marienstr. 13

M 318

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Kreuz

Referent: Dozent Dr. Hoffmann

Korreferent: Geh. Rat Prof. Dr. Stoeckel

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Fast ein ganzes Jahrhundert müssen wir in der Medizingeschichte zurückblättern, um auf die ersten Mitteilungen über schwere Anämien in der Schwangerschaft zu stoßen. Im Jahre 1842 beschrieb Channing, ein amerikanischer Geburtshelfer, eine schwere Anämie, die sich während und offenbar als Folge der Schwangerschaft ereignete (Smallwood). 1854 folgte Lebert mit einem Bericht über hochgradige Graviditätsanämien, die er Puerperalchlorosen nannte, aus dem Kanton Zürich. Im 7. Jahrzehnt finden sich 3 Arbeiten, einmal Gusserow, dann Biermer 1872 mit seiner klassischen Arbeit über die Perniziöse Anämie und schließlich Eichhorst, der von 50 Fällen 29 mit Gravidität in kausalem Zusammenhang bringt. Die nächsten 50 Jahre bieten vereinzelt mitgeteilte Fälle, die aber den Vorzug vor den früheren Veröffentlichungen besitzen, daß in ihnen genaue Blutbefunde stehen, die erst die Diagnose dieser seltenen Graviditätsanämie sicherstellen.

Das Jahr 1926 bringt den großen Umschwung in der Behandlung der perniziösen Anämien. Murphy und Minot verfütterten Rohleber bei anämisch gemachten Hunden und brachten dadurch eine beschleunigte Blutregeneration hervor. Die zuerst bei der echten Perniziösen Anämie angewendete Lebertherapie wurde recht bald auf die perniziosaartige Graviditätsanämie übertragen und behauptet wie bei dem Morbus Biermer ihren Platz.

Die Bezeichnung „perniziosaartige Graviditätsanämie“ ist von Esch in die Literatur eingeführt worden. Veranlassung gaben die Aehnlichkeit des Blutbildes mit der Perniziösen Anämie, der von ihr abweichende Verlauf und der Zusammenhang mit der Schwangerschaft. In dieser Arbeit wird die „perniziosaartige Graviditätsanämie“ kurz als Schwangerschaftsperniziosa (Heim, v. Oettingen) bezeichnet.

Krankheitsgeschichte und Epikrise.

H. T., 32 Jahre alt. Als Kind Masern, Scharlach und Grippe, sonst angeblich immer gesund gewesen.

Menstruation: Menarche mit 16 Jahren, 4/28 regelmäßig.

1934 I/para, Spontangeburt eines reifen Knaben nach normalem Geburtsverlauf (Wehenmittel), Naht in Narkose; Nachgeburt nach 25 Minuten spontan, dabei 150 g Blutverlust, 2 ccm Ergotin i. m.; im Wochenbett leichte Lochialstauung.

1938 Verlauf der jetzigen Schwangerschaft, II/para: Keine Beschwerden mit Ausnahme von Appetitlosigkeit bis zum X. Monat. Anfang Februar 38 Bläschen, Brennen auf der Zunge. Seit 8 Tagen Oedeme an den Extremitäten, herabgesetzte Sehkraft und Flimmern der Augen, allgemeine körperliche Schwäche und Arbeitsunfähigkeit.

24. 2. 38 Untersuchungsbefund:

Größe: 150 cm, Gewicht: 66 kg. Gelbe Hautfarbe. Herz und Lungen: o. B. R. R. = 115/70. Urin: Alb. und Sacch. = negativ. WaR., Meinicke, Kahn: neg. Hb = 35%. X. Schwangerschaftsmonat.

25. 2. 1. Blutbild:

Hb = 32%, R 1,78 Mill., FI 0,88.

W 7000; B —, Eos 3, Jug —, St —, Seg 86, Ly 11, Mon —.

26. 2. Therapie: täglich 3× 1 Tabl. Ferro 66, 1× 5 ccm Campolon.

28. 2. Augenflimmern, Schwindligsein. R. R. = 140/90.

1. 3. Th.: 5 ccm Campolon.

2. 3. Spontangeburt eines Knaben aus 2. HHL. 15 Minuten später folgt die Placenta nach, fast kein Blutverlust. Keine Nachblutung. Das Kind besitzt alle Zeichen der Reife.

2. Blutbild.

Hb = 41 %, R 2,17 Mill, FI 0,95; Anisocytose, Poliychromasie, Poikilocytose.

W 7000; B —, Eos —, Jug 2, St 3, Seg 81, Ly 12, Mon 2.

5. 3. Hb = 37 %, R 1,8 Mill, FI 1,03.

Temp.: 38,8 Grad. Bronchitische Geräusche über beiden Lungen hörbar. Sputum auf Tbc negativ.

Th.: jeden 2. Tag 2 ccm Campolon, Brustwickel.

9. 3. 3. Blutbild.

Hb = 33 %, R 1,56 Mill, FI 1,06; Anicocytose, Polychromasie, Poikilocytose, Hyperchromasie, mehrere Megalocyten, 2 Erythroblasten, ausgelaugte Erythrocyten.

W 6400; B —, Eos 1, Jug —, St 1, Seg 75, Ly 22, Mon 1.

10. 3. Th.: Hepatrat 5× tgl. 1 Eßlöffel, Acidol-Pepsin 3× 1 Tabl.

14. 3. Th.: trotz 38,8 Grad Temp. 300 ccm Bluttransfusion.

16. 3. Temp. 39 Grad. Incision eines Glutaealabszesses. Kultur ergibt Staphylococcen.

17. 3. 4. Blutbild.

Hb = 40 %, R 2,18 Mill, FI 0,909; Anisocytose, Polychromasie, Poikilocytose, ausgelaugte Erythrocyten.

W 5000 ; B 1, Eos 3, Jug —, St —, Seg 66, Ly 29, Mon 1.

19. 3. Temp. 37 Grad. Gute Granulation der Wunde.

24. 3. 5. Blutbild.

Hb 37 %, R 2,56 Mill, FI 0,725; Anisocytose, Polychromasie, Poikilocytose, toxische Granulation.

W 4000; B —, Eos 3, Jug —, St 8, Seg 59, Ly 24, Mon 6.

5. 4. 6. Blutbild.

Hb = 62 %, E 3,14 Mill, FI, 0,98; Anisocytose, Polychromasie, Poikilocytose.

W 3200; B 1, Eos 4, Jug 1, St 8, Seg 47, Ly 30, Mon 9.

9. 4. Pat. wird entlassen. Zur Nachbehandlung ist sie an die III. Med. Univ. Poliklinik Berlin, Direktor: Prof. Dr. Unverricht überwiesen.

III. Med. Univ. Poliklinik.

26. 4. Therapie: Hepatrat 2× 1 Eßlöffel täglich, Enzynorm 3× 1 Eßlöffel täglich.

16. 5. 7. Blutbild.

Hb = 70%, R 5 Mill, FI 0,7.

W 4000; B 1, Eos 2, Jug —, St 6, Seg 43, Ly 43, Mon 5.

Nachuntersuchung:

23. 8. 39 Guter Ernährungs- und Kräftezustand. Keine Gravidität. Das Blutbild ist ganz normal.

Epikrise:

Aus der Kinderzeit sind an Erkrankungen Masern, Scharlach und Grippe zu erwähnen. In der späteren Zeit ist die Pat. angeblich niemals krank gewesen. Sie machte vor 4 Jahren eine Geburt durch, die keinerlei Anzeichen in der Richtung des jetzigen Krankheitsbildes bot; auch ergab die damalige Krankengeschichte nichts, was man als besondere Belastung oder Schädigung des erythropoetischen Systems deuten könnte.

1937/8 tritt bei der Pat. eine 2. Schwangerschaft ein, die sich in ihrem Verlauf bis auf den Schluß nicht von der 1. Schwangerschaft unterscheidet. Auch bei öfterem Befragen der Pat. ergibt sich außer der Angabe dauernder Müdigkeit und Appetitlosigkeit nichts, was schon als Vorbote für das Kommende betrachtet werden kann. Im 10. Monat klagt sie über vermehrte Müdigkeit und zunehmende Schwäche. Sie kann kaum mehr arbeiten, die Beine werden ihr schwer, sie bemerkt Anschwellungen an den Beinen. Schließlich tritt noch Flimmern vor den Augen und eine Herabsetzung der Sehkraft hinzu. Sie ist von dieser Zeit an bettlägerig.

Bei der Aufnahme in die Klinik besitzt die Pat. einen guten Ernährungszustand, ein mäßiges Fettpolster und schlaffe Muskulatur. Auffällig ist das blasse Aussehen, das einen Stich ins Gelbe hat. Eine Glossitis oder Huntersche Zunge ist nicht nachzuweisen. Die neu-

rologische Untersuchung ergibt keinen besonderen Befund. Der Blutdruck ist normal und überschreitet niemals die physiologischen Grenzen. Der Urin enthält keine pathologischen Stoffe. Die Untersuchung wie Wassermann-Reaktion und späterhin Sputum auf Tuberkulose ergeben negative Befunde. Die Hämoglobinbestimmung endet mit einem Ergebnis von 35 %. Als daraufhin am Tag nach der Aufnahme ein Blutstatus gemacht wird, bringt dieser die Klärung der Diagnose. Wenn auch noch der Färbeindex sich unter 1 bewegt, so spricht das nicht dagegen, da in der Literatur ähnliche Fälle (E s c h) beschrieben worden sind. Nach einer Woche Klinikaufenthalt erfolgt eine normale Geburt. Der Blutverlust ist sehr gering. Im Puerperium wird dann der Höhepunkt des Krankheitsbildes erreicht. Der Hämoglobingehalt sinkt auf 33 % ab, die roten Blutkörperchen verringern sich auf 1,5 Millionen, damit steigt der Färbeindex auf 1,06. Das rote Blutbild zeigt all das, was man für dieses Krankheitsbild fordert: Anisocytose, Hyperchromasie, Polychromasie, Poikilocytose, Megalocyten, Erythroblasten. Die Pat. hat jetzt ein strohgelbes Kolorit. Die Therapie bestand bis jetzt in Campolon-Injektionen (2× 5 ccm) und Eisengaben. Im Hinblick auf den schweren Zustand wird eine Bluttransfusion in Aussicht genommen. Durch einen Temperaturanstieg auf 38,8 Grad läßt man sich nicht abhalten. Es werden 300 ccm transfundiert. 2 Tage später gelingt es durch Incision eines Glutaealabszesses die Ursache für das Fieber zu beseitigen. Ein Blutbild zu diesem Zeitpunkt gibt den Erfolg der Transfusion wieder:

Hb	33	40 %
R	1,56	2,18 Mill.
FI	1,06	0,9.

Man hat den Eindruck, als ob durch die Transfusion eine Wendung zum Besseren erzwungen worden ist. Unter Medikation von Hepatrat und Acidol-Pepsin schreitet die Pat. langsam der Genesung entgegen. Einen Monat nach dem Höhepunkt der Krankheit wird sie aus der Klinik entlassen. Der Hämoglobingehalt und die Erythrocytenzahl haben sich verdoppelt: Hb = 62 %, R 3,14 Mill, (FI 0,98). Die Pat. hat wieder guten Appetit, sieht nicht mehr so blaß aus und fühlt sich sehr frisch. In bestem Allgemeinzustand und beschwerdefrei geht sie nach Hause. Bei der Nachbehandlung wird 2 und 18 Monate nach der Geburt ein normales Blutbild gewonnen.

Die D i a g n o s e Schwangerschaftsperniziosa wird auf Grund des gesamten Krankheitsbildes, des Differenzialblutbildes, des Färbeindexes und eventuell des Sektionsbefundes gestellt. Von Markoff wird für die Diagnose die Sternalpunktion (Makroblastenmark) gefordert. Bis jetzt liegt ein von H e i l b r u n mitgeteilter Fall vor.

Bei der Schwangerschaftperniziosa verlaufen die ersten Graviditätsmonate normal. Vom 6. Lunarmonat an bemerken die Frauen Müdigkeit, Mattigkeit, Appetitlosigkeit. Diese Beschwerden werden aber als Schwangerschaftsbeschwerden gedeutet und ihnen weiter keine Bedeutung beigemessen. Ihre Umgebung macht sie zuerst auf ihre Hautblässe, die sich bald in ein strohgelbes Kolorit verwandelt, aufmerksam. Dazu treten Sehstörungen, Herzklopfen, Atembeschwerden, Schwindelgefühl und Oedeme. Die Anämie nimmt weiter zu, die Frauen fühlen sich schwer krank und kommen meist in diesem Zustand in die Klinik. Bis zur Geburt schreitet das Leiden fort, um post partum erst den Höhepunkt zu erreichen. Bei gutartigem Verlauf erholen sich die Frauen sehr schnell wieder, auch das Blutbild kehrt in ein paar Wochen zur Norm zurück und zeigt nichts mehr von seinen charakteristischen Formen. Früher ging das Krankheitsbild oft letal aus. Der Tod trat unter Erscheinungen höchster Anämie meist durch Herzschwäche ein.

Zu diesem Krankheitsbild treten die Ergebnisse der Untersuchungsmethoden. Vom Blutbild verlangt man einen Färbeindex über oder gleich 1; Megaloblasten, Megalocyten, Normoblasten, Makro- und Mikrocyten, Makroblasten; Poikilocytose, Hyperchromasie, Anisocytose, Polychromasie; Makroblastenmark; Leukocytose, normale Thrombocytenzahlen. Im Harn läßt sich Urobilinogen nachweisen, manchmal Eiweiß. Die Magensaftwerte sind oft hypacid.

Stellen wir die Schwangerschaftsperniziosa dem M. Biermer gegenüber, so zeigt sich Uebereinstimmung in dem Blutbefund, der Therapie und der pathologischen Anatomie. Unterschiede bestehen durch die Schwangerschaft, den Verlauf, die leichte Leukocytose und die normale Thrombocytenzahl. Bei der Schwangerschaftsperniziosa kommt es — nur — im Verlauf einer Gravidität zur Ausbildung des Leidens, während der M. Biermer kaum eine Kombination von Krankheit und Schwangerschaft kennt. Meistens sind Frauen von 45—55 Jahren von der echten perniziösen Anämie befallen. Da wegen Daniederliegens der Eierstocktätigkeit es nur selten zu einer Gravidität bei perniziösen Frauen kommt (Seitz), aber von der Hand zu weisen ist die Kombination von M. Biermer und Schwangerschaft nicht (Naegeli), wird mit Ausnahme dieser wenigen Fälle eine Gravidität für eine Schwangerschaftsperniziosa sprechen. Nach Ueberstehen dieser Krankheit tritt Dauerheilung ein. Rezidive sind nicht bekannt, während beim M. Biermer das Rezidiv die Regel bildet. Wenn 1 bis 2 Monate nach der Geburt das Blutbild nicht zur Norm zurückkehrt, dann muß die Kombination von kryptogenetischer perniziöser Anämie mit der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. In diesem Fall würde der M. Biermer latent bis zum

Eintritt der Gravidität verlaufen und durch sie zur Manifestation gekommen sein. In Amerika ist von Cabot festgestellt worden, daß der Krankheitsausbruch in 4% aller M. Biermerfälle (Gesamtzahl 1200) in der Schwangerschaft oder post partum aufgetreten ist. Endet ein Fall letal, so ist die Differenzialdiagnose nicht zu stellen, da M. Biermer und Schwangerschaftsperniziosa sich im Sektionsbefund gleichen.

Bei der Differenzialdiagnose findet sich als Ursache für symptomatische perniziöse Anämien der Bothriocephalus latus, die Lues, die Sprue. Die Bandwurmanämie läßt sich durch eine Stuhluntersuchung aufklären, die Lues durch die Wassermannreaktion und die anderen Reaktionen. Die Schwangeren werden also eingehend nach einer venerischen Infektion oder deren Erscheinungen zu befragen sein. Nur selten hat sich die Differenzialdiagnose auf die Sprue zu erstrecken. Markoff fand im 8. Monat der Schwangerschaft eine megalocytäre Anämie mit Megaloblastenmark. Anfänglich zeigten sich durch die Behandlung mit Campolon Erfolge (Retikulocytenkrise). Gegen Ende der Gravidität trat aber Verschlimmerung mit allen Zeichen der Sprue auf. Von Klima wird betont, daß leberrefraktäre Fälle als diagnostisch oder therapeutisch nicht einwandfrei anzusehen und daher abzulehnen sind. Für diese Fälle heißt es alle diagnostischen Möglichkeiten auszuschöpfen, um die anämisierende Ursache zu finden.

Schon bei der normalen Schwangerschaft treten alle jenen Blutveränderungen auf, die, wenn sie in pathologischer Form sich zeigen, die Diagnose Schwangerschaftsperniziosa sicherstellen (Doi, Suwa, Payer, Neu). In den letzten Graviditätsmonaten sehen wir bei 43% der Frauen Erythrozytenwerte unterhalb 3,7 Millionen und einen Hämoglobingehalt zwischen 60 und 74% nach Sahli (Effkemann). Der Beginn dieser physiologischen Anämie liegt im 6. oder 7. Schwangerschaftsmonat. Die Anämie steigt bis zur Geburt an, um ihren Höhepunkt am 1. bis 3. Tag des Puerperiums zu erreichen. Schon am 3. bis 5. Tag setzt die Erholung ein, so daß mit dem Ende der ersten Woche fast alle Zeichen verschwunden sind (Suwa). Auch Anisocytose, Poikilocytose, Polychromasie, kernhaltige rote Blutkörperchen, Makro- und Mikrocyten, die in vielen Fällen in der Schwangerschaft und Wochenbett beobachtet wurden (Doi, Suwa), und zwar besonders bei Pluripara (Doi), verschwinden in der 1. Puerperalwoche aus dem roten Blutbild. Ebenso machen während der Schwangerschaft das Knochenmark (Hypertrophie; „Schwangerschaftsknochenmark“ nach Daniachij, Markoff), die Senkungsgeschwindigkeit und das weiße Blutbild Veränderungen durch, die im Wochenbett bald wieder zum Ab-

klingen kommen. Die Schwangerschaft schafft also für den gesamten hämopoetischen Apparat neue Verhältnisse, die im Extrem so weit greifen können, daß physiologische Anämie und leichte Form einer Schwangerschaftsperniziosa sich nähern. In der Literatur finden sich diese leichten Formen kaum, bei denen geringe therapeutische Einwirkung genügte, um das Blutbild zur Norm zu bringen (1 Fall von Deelder mitgeteilt: im 3. Schwangerschaftsmonat zuerst aufgetreten. Besserung durch Optonicum, 1 Monat nach der Geburt wieder normales Blutbild). Viele Fälle bleiben unbekannt, weil bei einer Schwangerschaft mit Krankenlager und langer Rekonvaleszentenzeit zusammen mit auffallender Blässe der Frau kaum je ein Blutbild gemacht wird.

Es finden sich folgende Veränderungen im Blut bei der Schwangerschaftsperniziosa:

Der Hämoglobinwert wird oft bei 20 % und noch niedriger gefunden. Entsprechend sinken die Erythrocytenzahlen ab. Ein Streitpunkt ist der aus Hämoglobin und roten Blutkörperchen sich ergebende Färbeindex. Esch und Adler meinen, daß der Färbeindex starken Schwankungen unterworfen ist und oft unter 1 bleibt, während Naegeli und Filo Werte über 1 für typisch erklären. Weber fand in 57 % seiner verwerteten Fälle einen Färbeindex über 1. Da der Färbeindex nicht charakteristisch ist, legt Naegeli mehr Wert auf das Vorhandensein embryonaler Zellen. Megaloblasten, Megalocyten, Normoblasten, Makro- und Mikrocyten und vereinzelt Makroblasten treten auf, weiterhin lassen sich Poikilocytose, Anisocytose, Polychromasie und Hyperchromasie nachweisen. Von Markoff wird zur Sicherung der Diagnose eine Sternalpunktion, die ein Makroblastenmark ergeben muß, gefordert. Die weißen Blutkörperchen zeigen zum Unterschied von der echten perniziösen Anämie bei der Schwangerschaftsperniziosa eine Leukocytose, die Thrombocyten dagegen normale Zahlen.

Es ist eine ungeheure Leistung für den weiblichen Organismus innerhalb von 9 Monaten ein zum Teil hochwertiges Gewebe zu produzieren, das einem Gewicht von 10 Kilogramm entspricht = Gewicht des Kindes + Gewichtszunahme der Mutter zusammengerechnet (Seitz — Eufinger). Um dieses Unmögliche möglich zu machen, reicht eine Hypertrophie bestimmter Organe nicht aus, sondern es muß zu einem Wachstum über die natürlichen Grenzen des Organismus hinaus kommen, eine radikale Umstellung des ganzen Betriebes eintreten (Sellheim). Diese Veränderungen im weiblichen Körper sind so grundlegend, daß man die Schwangerschaft am besten mit einer „Revolution" vergleicht. Die Schwangerschaftsperniziosa geht wie andere Graviditätserkrankungen aus dem Ver-

sagen des weiblichen Organismus der überdimensional gesteigerten Arbeitsleistung gegenüber, die die Gravidität verlangt, hervor. Der Einfluß der Schwangerschaft wird auch von keinem Autoren bei der Schwangerschaftsperniziosa geleugnet. Ein sehr umstritten gewesener Punkt war der Höhepunkt des Leidens im Puerperium. Aber unbeachtet blieb dabei, daß auch bei der physiologischen Schwangerschaft das Blutbild sich von seiner perniziösiformen Abweichung erst vom 3. Wochenbettstage an erholte. Nur wird keinen die Schwangerschaft als Erklärungsversuch allein zufrieden stellen. Es bleibt die Frage zu beantworten, auf welche Weise die Gravidität eine derartige Krankheit hervorbringen kann.

Ueberall begegnen uns beim Studium der normalen und pathologischen Schwangerschaften fließende Uebergänge. Bis zu einem gewissen Punkt handelt es sich um physiologische Vorgänge, einen Schritt weiter dagegen um eine Krankheit. Warum kommt es gerade in diesem einen Fall von Tausenden von Graviditäten zu diesen Auswirkungen?

Der größte Teil der Schwangerschaftspathologie wird von den Graviditätstoxikosen eingenommen. Sehr einfach ist es die Schwangerschaftsperniziosa auch in dieses Gebiet einzureihen, wenn die Frage nicht sofort auftauchen würde, welches Toxin für diese Krankheitserscheinungen verantworltich zu machen ist. Darauf sind von verschiedensten Seiten Antworten gekommen. Die Anhänger der Toxintheorie nehmen einen schädigenden Stoff an, der entweder direkt am blutbildenden Apparat angreift oder indirekt die Erythrocyten schädigt (periphere Hämolyse). Naegeli führt das Leiden auf die Einwirkung eines spezifischen Toxins auf das Knochenmark zurück. Im Gegensatz zu ihm steht Morawitz, der die Knochenmarksveränderungen nur als einen kompensatorischen Vorgang auf den erhöhten Blutzerfall hin betrachtet und diesen als das Entscheidende ansieht. Für Morawitz spricht, daß schon physiologischerweise es zu einer Hämolyse in der Placenta kommt, um Blutaufbaustoffe für den Foetus zur Verfügung stellen zu können (Strahl, Bonnet, Hofbauer). Wychel stellte fest, daß im Harn von Graviden bei gleichen Ernährungsbedingungen mehr Eisen zu finden ist als bei Nichtschwangeren. Für die Toxinwirkung im allgemeinen sprechen Linksverschiebung, übersegmentierte Neutrophile, hämolytische Prozesse und die fettige Degeneration parenchymatöser Organe.

Wo kommt das unbekannte Toxin her? Hirsch und Rüppel stellen Pressaft aus Foeten und Placenta her und erzielen mit diesem keine Blutveränderungen. Zu den entgegengesetzten Ergebnissen kam Suwa. Er injizierte schwangeren Ratten einen Extrakt

der menschlichen Placenta. Als Ergebnis buchte er Blutveränderungen, die ihm Beweis waren, daß die Placenta eine toxische, wahrscheinlich sogar hämolytische Substanz enthält. Der Entstehungsort des „Toxins" wäre also die Placenta. Suwa führte auch Versuche durch, um die chemische Natur des Toxins zu klären. Mit Phenylhydrazin rief er bei schwangeren Ratten Blutveränderungen hervor. die denen bei der Schwangerschaftsperniziosa ähnelten. Diese hält Suwa für eine Selbstintoxikation verursacht durch eine Substanz, die ähnlich wie Phenylhydrazin wirkt und deren Entstehungsort in der Placenta liegt.

Gegner der Toxine als Ursache für die Schwangerschaftsperniziosa sind Seitz und Adler. Bei Seitz spielt die konstitutionelle Knochenmarksschwäche die dominante Rolle, während die in der Gravidität sich zeigenden Anämien nur als graduelle, nicht als prinzipielle Unterschiede gewertet werden. In dieser Richtung liegt auch Adlers Beobachtung, daß Vorkrankheiten das Knochenmark geschädigt haben können. In einer großen Anzahl von Fällen fand er Blutarmut, Chlorose, Infektionskrankheiten und Blutverluste. Esch und Weber konnten in 1/3 ihrer Fälle diese anamnestischen Angaben bestätigen. Bei Adler bereiten die vorangegangenen Krankheiten den Boden, so daß die Belastung, die die Gravidität selbst für das gesunde Knochenmark schon bedeutet (Schwangerschaftsknochenmark nach Daniachij, Markoff), beim konstitutionell oder durch Krankheiten geschwächten Mark nur als auslösender Faktor auftritt.

Esch gibt als Ursache eine Kombination von Toxikose und Disposition an. Die im Blut sich zeigenden jungen Blutzellen stellen nur eine kompensatorische Erscheinung (als Reaktion eines funktionell geschädigten Knochenmarks im Sinne von Adler) dar, während der erhöhte Blutzerfall, der klinisch und anatomisch nachzuweisen ist, als das Primäre gilt. Andrerseits glaubt Esch auf Grund der verschwindend geringen Zahlen von Schwangerschaftsperniziosa im Verhältnis zu den vielen Tausenden von physiologischen Graviditäten einer besonderen persönlichen Anlage bei den Erkrankten einen hervorragenden Platz einräumen zu müssen.

Von Schaumann und Saltzmann wird darauf hingewiesen, daß in 8% ihrer Fälle in der Familie selbst oder der nächsten Verwandtschaft gleichfalls perniziöse Anämien zu finden waren. Auch Hoff weist auf die Vererbung in der Pathogenese der hyperchromen Anämien mit eigenen Fällen hin.

Mancher Anhänger der Toxin-Aetiologie hatte sich auf den Standpunkt gestellt, daß die Schädigung bei der Schwangerschaftsperniziosa in ähnlicher Weise vor sich geht wie bei dem M. Bier-

mer (Weber). Da inzwischen durch Castles Lehren diese Krankheit klar erkannt worden ist, bleibt nur die Konsequenz daraus zu ziehen übrig, denn in der Therapie besteht zwischen beiden Blutkrankheiten kein Unterschied. Und in der Aetiologie?

Die echte perniziöse Anämie läßt sich auf eine Störung in der Bildung oder im Verbrauch des Antiperniziosastoffes zurückführen. Dieser entsteht durch Vereinigung des „intrinsic factor" aus dem Magensaft mit dem „extrinsic factor" aus dem Muskel. Außenstoff und Innenstoff vereinigen sich in der Leber und werden als „Leberstoff", der je nach Bedarf an das Knochenmark weitergegeben wird, in jener deponiert. Schon bei der physiologischen Schwangerschaft zeigen sich perniziösiforme Blutbilder (Doi, Suwa, Payer, Neu). Daniachij und Markoff stellten die vermehrte Makroblastenbildung als ein Kennzeichen des „Schwangerschaftsknochenmarks" heraus. Dagegen wird bei der Schwangerschaftsperniziosa die Diagnose „Makroblastenmark" gefordert. Eine Tendenz zum Auftreten von großen Zellformen aller Systeme tritt also mit graduellen Unterschieden sowohl bei der physiologischen Schwangerschaft wie bei der Schwangerschaftsperniziosa und dem M. Biermer auf. Bei Magenanalysen wurden von Strauss und Castle in 75 % der Fälle bei Schwangeren Hypaciditätswerte titriert, die nach der Gravidität wieder zur Norm zurückkehrten. Dieser Mangel an freier Salzsäure im Magensaft zusammen mit der Art und Menge der Kost bestimmt aber weitgehend das rote Blutbild (Effkemann). Weiter läßt sich ex juvantibus eine Parallele ziehen. Bei dem von Deelder mitgeteilten leichten Schwangerschaftsperniziosa-Fall, der als Uebergang von der physiologischen Schwangerschaft zur Schwangerschaftsperniziosa gewertet werden kann, wurde allein durch Medikation von Optonicum Besserung erzielt, die Heilung trat, wie es bei der Schwangerschaftsperniziosa nicht anders zu erwarten ist, erst im Puerperium ein.

Wenn also perniziösiformes Blutbild, „Schwangerschaftsknochenmark", Magensaftwerte und Therapie beweisen, daß schon in der physiologischen Schwangerschaft eine Tendenz zur Schwangerschaftsperniziosa sich zeigt, wenn alle angegebenen Kriterien bei der normalen Gravidität wie bei der Schwangerschaftsperniziosa und der echten perniziösen Anämie nur in graduellen Unterschieden auftreten, dann kann auch nur wie bei dem M. Biermer das fehlende Antiperniziosaprinzip die Ursache sein.

Auf welche Weise das Castle-Ferment zum Ausfall kommt, ist nicht entschieden. Es steht sich die toxische Ursache (Henning) dem nicht aufzubringenden Mehrverbrauch (Heilmeyer,

Henning) gegenüber. Das Castle-Ferment wird nach dieser Theorie in der Schwangerschaft zwar noch gebildet, reicht aber für die gesteigerten Bedürfnisse nicht aus. Wenn ein Neugeborenes bei schwerster Anämie der Mutter ein völlig normales Blutbild zeigt, so kann all das, was zur Blutbildung und zur postnatalen Versorgung der Frucht nötig ist, nur von der Mutter herstammen. Diese hat also nicht nur die Aufgabe für das „Wachstum über die natürlichen Grenzen des Organismus" (Sellheim) hinaus zu sorgen, sondern auch noch die Bedürfnisse der Frucht während der Tragezeit und für das postnatale Leben sicherzustellen. Daß die Leber einer Pluripara oder einer Primipara mit langer Krankenvorgeschichte bei einer solchen Beanspruchung versagen kann, erscheint naheliegend. Als prädisponierend für die Schwangerschaftsperniziosa werden ungenügende Ernährung, Fehler der Magensaftsekretion, Achylie, die erhöhten Ansprüche der Frucht, Schädigung des Knochenmarks, konstitutionelle Anomalien, Malaria (Indien), Lues, Infektionskrankheiten bezeichnet (Effkemann). Da bei Lebererkrankungen ebenfalls ein makrocytäres Blutbild sich zeigt, kann man bei Annahme der toxischen Aetiologie für die Schwangerschaftsperniziosa daraus ihren Entstehungsort ableiten. Stoffwechselprodukte des schwangeren Organismus oder des Foeten können bei dem durch frühere Graviditäten oder schwere Krankheiten geschädigtem Leberparenchym eine Resorption der beiden Antiperniziosastoffe und ihre Synthese zum Leberstoff mehr oder weniger verhindern. Nach Fortfall der schädigenden Stoffe wird der Schutzstoff wieder in der Leber deponiert und von hier aus ans Knochenmark abgegeben, während beim M. Biermer dieses nicht möglich ist, was durch die immer wieder auftretenden, charakteristischen Rezidive bewiesen ist. Dieser Unterschied der beiden Anämien trennt sie scharf voneinander und beseitigt die Zweifel an einem selbständigen Krankheitsbild der Schwangerschaftsperniziosa.

Die Frage der Schwangerschaftsunterbrechung möchte ich einleiten mit Stoeckels Satz: „Die Erkrankung ist eine behandlungsbedürftige Komplikation der Gravidität". Die Erkrankung besitzt also nur die Bedeutung einer Komplikation für die Schwangerschaft, während die Schwangerschaft selbst im Vordergrund des ärztlichen Denkens zu stehen hat. Da die Schwangerschaftsperniziosa die gleichen schlechten Aussichten für die Mutter beim konservativen wie beim operativen Vorgehen (50 % Mortalität nach Atzerodt = Statistik aus der Zeit vor der Lebertherapie) bietet, so läßt sich aus Stoeckels Satz nur das Gesetz des Abwartens ableiten. Mit jedem Monat, den wir für die Gravidität gewinnen, vermehren sich

die Aussichten auf ein lebendes Kind, während für die Mutter diese gleich bleiben, es sei denn die Krankheit macht lebensbedrohende Fortschritte.

Nach Einführung der Lebertherapie sind die Mortalitätszahlen stark abgesunken. Heute müssen wir nur noch mit 15 % Mortalität (Effkemann) rechnen. Damit tritt ein operatives Vorgehen wie Schwangerschaftsunterbrechung und Sterilisation ganz in den Hintergrund. Nur in besonders gelagerten, verzweifelten Fällen wird man nach Ausschöpfung aller therapeutischen Möglichkeiten ein operatives Vorgehen als ultima ratio erwägen. Aber das sind Einzelfälle.

Nach der Frage der Schwangerschaftsunterbrechung muß die der Sterilisation besprochen werden. Eine Sterilisation ist nur notwendig, wenn das Leiden nach Ansicht des zuständigen Fachmannes unter keinen Umständen jemals wieder den gefahrlosen Ablauf einer weiteren Gravidität zulassen wird (Stoeckel). Da nach Ansicht der meisten Autoren ein wirkliches Rezidiv der Schwangerschaftsperniziosa noch nicht beobachtet worden ist, wird die Frage der Sterilisation hinfällig. Selbst bei einem sehr schweren Bilde von Schwangerschaftsperniziosa, bei dem man sich nach mehreren Bluttransfusionen und Ausschöpfung aller therapeutischen Möglichkeiten zur Schwangerschaftsunterbrechung entschließen sollte, wird man von gleichzeitiger Sterilisation absehen müssen, da für diese bis jetzt kein Rezidiv als Beleg beizubringen ist. In der Literatur finden sich 2 Fälle, bei denen man prophylaktisch eine Tubensterilisation vorgenommen hat. Reist und v. Oettingen wählten in je einem Fall diesen Weg, um einem möglichen Rezidiv vorzubeugen. Von Esch wird diese Art des Vorgehens nicht gebilligt, weil der Nachweis eines Rezidivs noch fehlt. Er weist demgegenüber daraufhin, daß 6 Fälle (Naegeli 3, Esch 2, Vallois und de Carréra 1 Fall) bekannt sind, in denen weitere Schwangerschaften zu keinem Rezidiv geführt haben, sondern völlig normal verlaufen sind. Ein Fall wird von Esch beschrieben, wo eine Frau sogar ohne Rezidiv in der Folgezeit 3 Geburten durchgemacht hat. Einzig allein glaubt Esch dem geschädigten hämopoetischen Apparat der einmal erkrankten Frau eine mehrere Jahre dauernde Zeit der Erholung und Kräftigung zukommen lassen zu müssen.

Vor Einführung der Lebertherapie bei der Schwangerschaftsperniziosa war man auf Eisen und Arsen angewiesen. Labendzinski schlug 1912 schon die intramuskuläre und intravenöse Blutinjektion vor, aber bis die Bluttransfusionen Allgemeingut der Krankenhäuser wurden, vergingen noch viele Jahre. In den meisten Fällen war man therapeutisch machtlos, wenn nicht die oft vom Exitus gefolgte Unterbrechung der Schwangerschaft gewagt wurde.

Seit Murphy und Minot braucht sich die Therapie nicht mehr auf symptomatische Behandlung zu beschränken. Heute stehen in den injizierbaren Leberpräparaten genau so wie bei der echten perniziösen Anämie wirksame Waffen zur Verfügung. Die Mortalität der Schwangerschaftsperniziosa ist durch die Leberbehandlung von 40 % auf 15 % abgesunken (Effkemann). Zeichen des Erfolges dieser Therapie sind die Retikulocytenkrise gefolgt vom Erythrocytenanstieg. Bei der perniziösen Anämie sollen nach Gänssle n schon ganz kleine Lebermengen diese Wirkung hervorbringen können. In verzweifelten Fällen gelingt es das weitere Absinken der Erythrocytenzahlen durch eine Bluttransfusion aufzuhalten. Nach Schittenhelm soll man sich mit kleinen Blutmengen von 100 bis 150 ccm begnügen und die Transfusion lieber am nächsten Tag wiederholen. Wir selbst gaben 300 ccm auf einmal bei dem mitgeteilten Fall ohne jeden Schaden und stellten wie Atzerodt fest, daß nach der Transfusion der Bann gebrochen war und der Zustand sich von Tag zu Tag besserte. Bei sehr schweren Fällen sind auch Leberbehandlung und mehrere Transfusionen kombiniert worden. Falls man sich zu einer Sectio bei einer schweren Anämie entschließt, kommt stets nur die Schnittentbindung mit gleichzeitiger Bluttransfusion in Frage.

Neben den Leberpräparaten, die man in der Rekonvalenszenz auch peroral geben kann, sind noch die Magenschleimhautpräparate zu erwähnen. In manchen Fällen werden zusätzliche Eisengaben Erfolg haben, da die Frau und diese besonders in der Schwangerschaft durch den Eisenverlust in der Menstruation, durch den Eisenbedarf des Foetus, durch den Blutverlust unter der Geburt und durch die Laktation leicht in ein Eisendefizit geraten kann. Auch bei der perniziösen Anämie brachte die kombinierte Leber-Eisen-Behandlung schon Erfolge, wo die alleinige Leberhandlung versagte (Klima). Eine reine Vitamin A- oder C-Therapie hatte bei der Schwangerschaftsperniziosa einen vollkommenen Fehlschlag (Wills). Da Versuche mit Hefeextrakt (reich an Vitamin B 1 + B 2) Erfolg hatten, andrerseits Leberextrakt reich an B 2, arm an B 1 ist, verbleibt als wirksamer Faktor B 2 allein. Ein Versuch mit Vitamin B 2 allein ist noch nicht gemacht worden. Bei Nervenstörungen entsprechend der funikulären Myelose wird neben Leber Vitamin B 1 + B 2 gegeben. Wegen der etwa vorhandenen Achylie ist an Salzsäure-Pepsin zu denken. Eine kalorien-, eiweiß- und vitaminreiche Diät wird die Therapie unterstützen.

Die Schwangerschaftsperniziosa wird auch heute selten erkannt. Die Zahl der Klinikgeburten und der Frauen, die durch die Schwangerenfürsorge erfaßt werden, spielt gegenüber der Gesamtzahl der

Entbindungen keine Rolle. Und nur in den Kliniken wird bei Verdacht eine Blutuntersuchung vorgenommen. Die Krankheit würde also an Häufigkeit zunehmen, wenn die Hausgeburten miterfaßt würden. Es wäre also zu fordern, daß jede Hebamme bei auffallender Blässe der Schwangeren diese verpflichtet ist, einem Arzt oder Klinik zwecks Hämoglobinbestimmung (eventuell dann gesamter Blutstatus) zu überweisen.

Auf diese Weise würden neben der Schwangerschaftsperniziosa vor allen Dingen die viel häufigeren anderen Formen von Anämien in der Gravidität besser erkannt und einer Behandlung zugeführt werden, andrerseits würde mancher Schwangeren und Wöchnerin ein langes Krankenlager erspart bleiben, die Psyche und Physis dieser Frauen geschont werden, was für die Stillperiode und Aufzucht der Neugeborenen in den ersten Lebensmonaten von großer Bedeutung ist.

Zum Schluß möchte ich mir gestatten, Herrn Prof. Dr. Caffier für die Ueberlassung des Themas zu danken.

Literaturübersicht.

1. Adair: Americ. Journ. of Obstetr. and Gynec., 1936, 4.
2. Alder: Zeitschr. f. Geb. und Gynäk., 1939, Bd. 119.
3. Atzerodt: Monatsschr. f. Geb. u. Gynäk., 1928, Bd. 79.
4. Doi: Arch. f. Gynäk., 1912, Bd. 98.
5. Esch: Zeitschr. f. Geb. und Gynäk., 1917, Bd. 79.
6. „ Zentralbl. f. Gynäk., 1921, 10.
7. „ Arch. f. Gynäk., 1927, Bd. 129.
8. „ Arch. f. Gynäk., 1931, Bd. 144.
9. Effkemann: Zeitschr. f. ärztl. Fortbild., 1940, 8.
10. Filo: Folia Haematologica 1931, Bd. 44.
11. Föderl: Wien. Klin. Wochenschr., 1938, 6.
12. Heilmeyer (Umfrage): Med. Klinik, 1938, 7, 8, 9
13. Kieke: Diss. Marburg, 1919.
14. Kirchner: Med. Welt, 1940, 3.
15. Klima: Med. Welt, 1940, 6.
16. Labendzinski: Diss. München, 1912.
17. Markoff: Zeitschr. f. Geb. und Gynäk., 1939, Bd. 119.
18. Morawitz: Zeitschr. f. Geb. und Gynäk., 1924, Bd. 87.
19. Naegeli: Blutkrankheiten, 1931.
20. Smallwood: Brit. Med. Journ., 1936, 3950.
21. Stoeckel: Lehrbuch der Geburtshilfe, 1935.
22. Suwa: Jap. Journ. of Obstetr., 1930, 13.
23. Weber: Diss. Leipzig, 1933.
24. Wills: Brit. Med. Journ., 1931, 3676.
25. Zentner: Diss. Halle, 1930.

Lebenslauf.

Am 31. 10. 1913 wurde ich in Bernsdorf (Schlesien) geboren. Meine Schulzeit absolvierte ich in Pr. Holland (Ostpreußen) und Elbing, wo ich auf der Heinrich-von-Plauen-Schule zu Ostern 1933 die Reifeprüfung bestand.

Im Sommersemester 1933 begann ich mein medizinisches Studium auf der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin, der ich auch bis zur Beendigung des Studiums treu geblieben bin. Die Studienzeit wurde durch Arbeits- und Wehrdienst unterbrochen. Im Juni 1939 beendete ich in Berlin das medizinische Staatsexamen mit dem Prädikat „Gut".